



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 144 266

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.<sup>3</sup>

(11) 144 266 (44) 08.10.80 3(51) C 07 J 13/00  
C 07 J 1/00  
(21) WP C 07 J / 213 575 (22) 13.06.79

- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD  
(72) Kasch, Helmut, Dr.rer.nat. Dipl.-Chem.; Ponsold, Kurt, Prof.  
Dr.rer.nat. Dipl.-Chem., DD  
(73) siehe (72)  
(74) Erich Hultsch, Akademie der Wissenschaften der DDR, Institute  
und Einrichtungen in Jena, Patentbüro, 6900 Jena,  
Beutenbergstraße 11

- (54) Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^{15-17}$ -Ketosteroiden der  
Östran- und Androstanreihe

(57) Es wird die Herstellung von  $\Delta^{15-17}$ -Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel I beschrieben. Die Verbindungen werden als Zwischenprodukte zur Totalsynthese biologischer Wirkstoffe, insbesondere herzkaktiver Steroide eingesetzt. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen sind bekannt, das Verfahren zu ihrer Herstellung ist neu. Das Verfahren geht von 17,17-Ethylendioxy-16 $\beta$ -brom-steroiden der Östran- und Androstanreihe aus, die man in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Triglykol oder Diglykol, in Gegenwart eines Alkoholats, das auch durch Zugabe äquivalenter Mengen Alkohol und Alkalihydroxid erzeugt werden kann, erwärmt und die dabei entstehenden  $\Delta^{15}$ -Ketale IV durch Ketalspaltung in  $\Delta^{15}$ -Ketone I überführt. - Formel I -



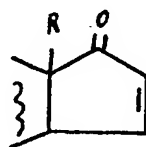
213575 -1-

## Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^{15-17}$ -Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^{15-17}$ -Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe mit der allgemeinen Teilformel I,

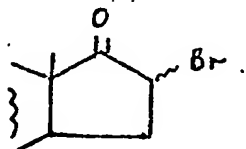


I

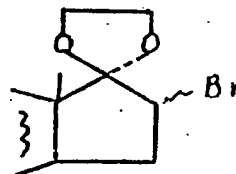
worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, die Zwischenprodukte zur Totalsynthese biologisch hochaktiver Wirkstoffe, insbesondere herzaktiver Steroide sind.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die nach diesem Verfahren herstellbaren Verbindungen sind bekannt. Bei den bisher bekannten Verfahren zu ihrer Herstellung geht man allgemein von Bromketonen oder Bromketalen der allgemeinen Teilformeln II und III aus.



II

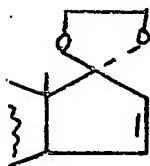


III

Bei der Behandlung von Bromketonen der allgemeinen Teilformel II mit Lithiumbromid und Calciumcarbonat in Dimethylacetamid entstehen  $\Delta^{15-17}$ -Ketone mit Ausbeuten von 25 bis 38 Prozent. Die geringen Ausbeuten und vor allem der Nachteil, daß bei der

Bromwasserstoffabspaltung das Produkt mit der unnatürlichen Konfiguration in 14-Stellung entsteht, haben dazu geführt, daß diese Synthese nur noch selten praktiziert wird (J.Pataki, G.Siade, J.org.Chem. 37 (1972), 2127; Rassmusson, Steroids 22 (1973), 107; A.Segaloff, R.B.Gabbard, Ger. Offen. 21 19 708; D.K.Philips, J.med.Chem. 11 (1968), 924).

Bromketale der allgemeinen Teilformel III lassen sich beim Erhitzen in Diazabicyclo/4,5,0/und ec-5-en mit 64prozentiger Ausbeute in  $\Delta^{15}$ -Ketale IV überführen (R.Emiliozzi, R.Condom, M. Audinot, Bull.Soc.chim. France (1971/1), 131).



IV

Aufgrund der geringen Ausbeute und der Verwendung eines relativ teuren Reagenzes ist hier eine technische Nutzung kaum möglich.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von  $\Delta^{15}$ -17-Ketosteroiden besteht darin, daß man die Bromketale III in Toluol, Xylol oder Dimethylsulfoxid mit Kalium-tertiär-butylat unter Erwärmen behandelt. (W.S.Johnson, W.F.Johns, J.Amer.chem.soc. 79 (1957), 2005; E.W.Cantrall, R.Littel, S.Bernstein, J.org.Chem. 29 (1964) 214; D.Teller, US 3,577,410, ref.C.A. 75 (1971) 49448 g). Führt man diese Reaktion bei Temperaturen zwischen 40 und 60 °C durch, so entstehen  $\Delta^{15}$ -17-Ketale IV in einer Ausbeute von etwa 80 Prozent. Die  $\Delta^{15}$ -17-Ketale IV können dann durch Ketalspaltung mit Aceton, Wasser und p-Toluolsulfonsäure in  $\Delta^{15}$ -17-Ketone I überführt werden.

Ein Nachteil bei den zuletzt genannten Verfahren besteht darin, daß die Reaktionen nur mit Kalium-tertiär-butylat durchführbar sind, das einerseits teuer und andererseits bei seiner Herstellung kostenintensive Sicherheitsvorkehrungen erfordert.

#### Ziel der Erfindung

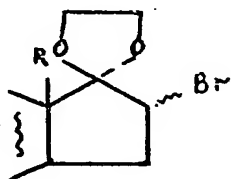
Ziel der Erfindung ist die Herstellung von  $\Delta^{15}$ -17-Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel I nach

einem ökonomisch günstigen Verfahren.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^{15}$ -17-Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel I anzugeben, das wesentliche Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet und bei gleicher oder verbesserter Ausbeute insbesondere die Verwendung des teuren Kalium-tertiär-butylats umgeht.

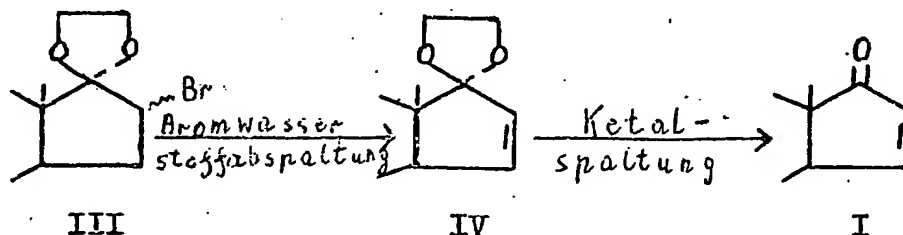
Der erfindungsgemäßen Lösung dieser Aufgabe liegt die überraschende Feststellung zugrunde, daß man Bromketale der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel III,



III

worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt und Br sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Konfiguration einnehmen kann, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Triglykol oder Diglykol, in Gegenwart eines Alkoholats eines primären oder sekundären Alkohols, das auch durch Zugabe äquivalenter Mengen Alkohol und Alkylihydroxid erzeugt werden kann, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 70 und 80 °C umgesetzt und das dabei entstehende  $\Delta^{15}$ -Ketal IV in an sich bekannter Weise durch Ketal-spaltung in  $\Delta^{15}$ -Keton I überführt.

Das folgende Reaktionsschema erläutert das erfindungsgemäße Verfahren:



Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorteilhaft wie folgt ausgeführt:

Die für das Verfahren u. a. als Ausgangsstoffe dienenden Bromketale III gehören zum Stand der Technik.

Die Bromwasserstoffabspaltung wird vorzugsweise in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumhydroxid und Methanol bei etwa 80 °C durchgeführt.

Es ist auch möglich, daß man in Dimethylacetamid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart von Natriummethylat arbeitet.

Die Spaltung der  $\Delta^{15}$ -Ketale IV zu den  $\Delta^{15-17}$ -Ketonen I erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Wasser, Isopropanol und Aceton und gegebenenfalls Benzol mittels p-Toluolsulfonsäure.

Die glatte Abspaltung von Bromwasserstoff aus den Bromketalen III ist überraschend, da insbesondere mit kleinen Alkoholatresten wie Methylat, Ethylat oder Isopropylat oder Hydroxylionen eine Ehter- oder Alkoholbildung begünstigt sein sollte (s. Houben Weyl 6/3 S. 29).

#### Ausführungsbeispiele

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern, ohne es in irgendeiner Weise einzuschränken.

#### 1. 3-Methoxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on

Stufe A 3-Methoxy-17,17-ethylendioxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen

- a) 30 g 3-Methoxy-16 -brom-17,17-ethylendioxy-östra-1,3,5(10)-trien werden in 300 ml Dimethylsulfoxid (einfach dest.) gelöst und mit 13 ml Methanol und 17,75 g Kaliumhydroxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 7 Stunden bei 80 °C gerührt und nach erfolgter Umsetzung abgekühlt. Danach wird das Steroid durch Zugabe von Wasser ausgefällt und im Anschluß daran abgetrennt, mit Wasser gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 24,02 g (99,5 %) an kristallinem 3-Methoxy-17,17-ethylendioxy-östra-1,3,5(10),15-

tetraen vom Schmelzpunkt F. 116 bis 122 °C. Das Produkt besitzt aus Methanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt F. von 124 bis 125 °C.

- b) 50 g 3-Methoxy-16 $\beta$ -brom-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10)-trien werden in 500 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit ca. 50 g Natriummethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 4 Stunden bei 70 °C gerührt und nach erfolgter Umsetzung abgekühlt. Man erhält 39 g (97,5 %) 3-Methoxy-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen vom Schmelzpunkt F. 116 bis 122 °C. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
- c) 5 g 3-Methoxy-16 $\beta$ -brom-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10)-trien werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und anschließend mit ca. 5 g Natriummethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 80 °C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Nach erfolgter Reaktion (ca. 3 Stunden) wird, wie oben angegeben, aufgearbeitet. Man erhält 3,9 g (97,5 %) 3-Methoxy-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen vom Schmelzpunkt F. 116 bis 122 °C.

Stufe B 3-Methoxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on

- a) 3,9 g 3-Methoxy-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen werden in 200 ml Aceton und 15 ml Wasser gelöst und mit 200 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend mit wässriger Natriumbicarbonatlösung. Man extrahiert das Steroid mit Methylenchlorid und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen kristallinen Rückstand, der aus Isopropanol/Ether umkristallisiert, 2,7 g (80 %) 3-Methoxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on ergibt.

F.: 180 bis 181 °C

- b) 39 g 3-Methoxy-17,17-ethyldioxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen werden in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 500 ml Benzol, 500 ml Isopropanol, 200 ml Aceton und 80 ml Wasser gelöst und mit 1,71 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Man kocht ca. 2 Stunden am Rückfluß. Im Anschluß daran wird

mit einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und das Steroid mit Benzol extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte wird der Rückstand aus Isopropanol/Ether umkristallisiert, wobei 30,3 g (90 %) 3-Methoxy-östra-1,3,5(10),15-tetraen-17-on erhalten werden.

F. 180 bis 181 °C

2. 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-17-on

Stufe A 17,17-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-3 $\beta$ -ol

100 mg 17,17-Ethylendioxy-16 $\alpha$ -brom-5 $\alpha$  androstan-3 $\beta$ -ol-acetat werden in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 100 mg Natriummethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 80 °C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (ca. 3 Stunden). Nach erfolgter Reaktion läßt man abkühlen und extrahiert das Steroid mit Methylenchlorid. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ether/Hexan kristallisiert. Man erhält 17,17-Ethylen-dioxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-3 $\beta$ ol vom Schmelzpunkt F. 157 bis 160 °C.

Stufe B 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-17-on

100 mg 17,17-ethylendioxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-3 $\beta$ -ol werden in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 3,2 ml Benzol, 3,2 ml Isopropanol, 1,3 ml Aceton und 0,5 ml Wasser gelöst und mit 11 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Anschließend kocht man ca. 2 Stunden am Rückfluß und neutralisiert nach erfolgter Ketalsspaltung das erkaltete Reaktionsgemisch mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung. Man extrahiert das Steroid mit Benzol, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Ether/Hexan. Man erhält 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androst-15-en-17-on vom Schmelzpunkt F. 163 bis 164 °C.

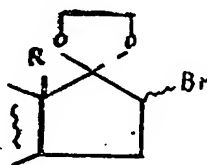
## Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^{15-17}$ -Ketosteroiden der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel I,



I

worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Bromketale der Östran- und Androstanreihe der allgemeinen Teilformel III,



III

worin R eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet und Br sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Konfiguration einnehmen kann, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Triglykol oder Diglykol in Gegenwart eines Alkoholats eines primären oder sekundären Alkohols, das auch durch Zugabe äquivalenter Mengen Alkohol und Alkalihydroxid erzeugt werden kann, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 70 und 80 °C umgesetzt und das dabei entstehende  $\Delta^{15}$ -Ketal IV in an sich bekannter Weise durch Ketal-spaltung in  $\Delta^{15}$ -Keton I überführt.